

**Jean-Claude Ameisen - Nous vivons dans l'oubli de nos métamorphoses –  
XIXe conférence Marc Bloch, le 12 juin 2007[texte intégral]**

Nous vivons dans l'oubli de nos métamorphoses

J'ai choisi pour titre un vers de Paul Éluard. J'aurais pu choisir un vers du poème de Federico Garcia Lorca, *J'aimerais laisser dans ce livre* :

« on y voit la vie et la mort  
– la synthèse du monde –  
qui dans l'espace profond  
se regardent et s'enlacent. »

ou un vers du poème de Paul Celan, *Parle toi aussi* :

« [...] Parle –  
Mais ne sépare pas le Non du Oui  
Donne à ta parole aussi le sens  
donne-lui l'ombre.

Donne-lui assez d'ombre,  
donne-lui autant,  
qu'autour de toi tu sais partagée entre  
Minuit et Midi et Minuit.

Regarde tout autour :  
vois, comme cela devient vivant à la ronde –  
Auprès de la mort ! Vivant !  
Il parle Vrai, celui qui dit l'Ombre. »

Vie et mort, affirmation et négation, enlacement, ombre, oubli... métamorphoses. « Nous vivons dans l'oubli de nos métamorphoses » dit Paul Éluard dans *Le Dur Désir de durer*.

L'une des plus grandes révolutions scientifiques des cent cinquante dernières années a probablement été l'idée que l'ensemble de l'univers, y compris l'univers vivant qui nous entoure et nous inclut, est émergence, devenir, transformation – métamorphoses. Qu'il s'est construit et a évolué à partir d'interactions entre les composants élémentaires de la matière, d'un mélange de contingences et de contraintes, de relations de causalité auxquelles nous donnons le nom de lois de la nature.

La science moderne a (re)découvert à partir du milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, près de deux millénaires après le *De Natura Rerum* de Lucrèce, l'idée que l'univers vivant a émergé et évolué en dehors de tout projet, de toute intentionnalité et de toute finalité.

« Car ce n'est pas par réflexion, ni sous l'empire d'une pensée intelligente », écrivait Lucrèce, « que les atomes ont su occuper leur place ; ils n'ont pas concerté entre eux leurs

mouvements. Mais comme ils sont innombrables et mus de mille manières [...] et qu'ils s'abordent et s'unissent de toutes façons pour faire incessamment l'essai de tout ce que peuvent engendrer leurs combinaisons, il est arrivé qu'après avoir [...] tenté unions et mouvements à l'infini, ils ont abouti enfin aux soudaines formations massives d'où tirèrent leur origine ces grands aspects de la vie : la terre, la mer, le ciel, les espèces vivantes. »

Cette notion a souvent été source de confusion : la science n'a évidemment jamais apporté la preuve de l'absence de projet à l'œuvre dans l'univers. Elle a tout simplement découvert qu'elle était capable de beaucoup mieux comprendre, prévoir et manipuler ce que nous percevons de la réalité en faisant l'économie de toute idée de projet, d'intentionnalité et de finalité.

Si le vivant est nature, et la nature, *natura*, littéralement « ce qui est en train de naître », cela fait entre trois et quatre milliards d'années que le vivant est en train de naître et de se métamorphoser, faisant émerger, selon les mots de Charles Darwin, « à partir d'un début si simple », le foisonnement « sans fin des formes les plus belles et les plus merveilleuses<sup>1</sup> ». Et, depuis son origine, la vie n'a jamais cessé, n'a jamais disparu, ne s'est jamais interrompue. La vie, en tant que telle, n'est jamais morte.

Mais nous savons aussi que cet extraordinaire voyage à travers le temps s'est déroulé sur un fond incessant d'hécatombes, que chacun de nos ancêtres est mort après avoir donné naissance à une descendance, et que plus de quatre-vingt dix-neuf pour cent des espèces qui sont un jour apparues sur notre planète ont disparu. La trame de la continuité de la vie est tissée d'innombrables discontinuités : d'une succession de fins de mondes dont nous sommes, aujourd'hui, avec tous les êtres vivants qui nous entourent, les seuls témoins et les seuls rescapés.

## « Quand la forme en une autre s'en va »

Quelle est la nature des relations que la vie entretient avec le temps ? Quelle est la nature des relations que la vie entretient avec la mort ? C'est une question qui entre en résonance avec nos interrogations les plus intimes. C'est une question qui traverse l'histoire des sciences du vivant.

Il y a plus de deux siècles, le physiologiste Xavier Bichat définissait la vie comme « l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort<sup>2</sup> ». Et plus près de nous, le philosophe Vladimir Jankélévitch poursuivait cette idée d'opposition radicale en écrivant : « quant à la mort, elle n'implique aucune positivité d'aucune sorte : le vivant est aux prises avec la stérile et mortelle antithèse, et se défend désespérément contre le non-être ; la mort est le pur, l'absolu empêchement de se réaliser<sup>3</sup> ».

Cette antinomie traduit-elle à elle seule cet enchevêtrement de continuité et de discontinuités qui caractérise la vie ? De qui ou de quoi parlons-nous quand nous parlons de « la » vie et de « la » mort. De quoi ou de qui s'agit-il ? Quel est le sujet que nous attribuons au verbe vivre et au verbe mourir ? Et se pourrait-il que le choix d'un sujet particulier, plutôt que d'un autre, puisse influencer sur la perception que nous avons des relations entre la vie et la mort ?

Si le sujet du verbe vivre et du verbe mourir est une personne humaine – si c'est de nous qu'il s'agit – alors c'est notre conscience qui définit notre existence. En témoigne le fait que c'est

la cessation de toute activité mentale détectable, de toute activité cérébrale détectable qui définit aujourd'hui la mort d'une personne humaine. Il y a là comme un contrepoint extrême au *cogito ergo sum* de René Descartes, « je pense donc je suis », dont la formulation serait « si je ne pense plus, alors je ne suis plus », formulation impossible qui se traduit de la manière suivante « si je ne peux plus percevoir que tu penses, alors tu n'es plus ». Mais quand il s'agit d'un être vivant auquel nous ne prêtons aucune conscience, comme un tout petit animal ou une plante, un arbre, une fleur ? Sommes-nous toujours absolument sûrs que ce qui disparaît d'une fleur est si radicalement différent de ce qui en persiste – une nouvelle fleur – que cette transformation mérite le terme de mort plutôt que celui de transformation ou de métamorphose ? Ne projetons-nous pas sur l'ensemble du monde vivant, dans une vision anthropomorphique, une notion d'identité, de conscience et d'individualité qui se réfère à la nôtre ? Bien sûr, la reproduction sexuée introduit une différence de nature génétique chez les descendants et les parents. Mais lorsqu'il s'agit de reproduction clonale, asexuée, de parthénogenèse, comme dans certaines plantes et chez certains tout petits animaux, où l'identité génétique des descendants demeure inchangée par rapport à celle des parents, sommes-nous toujours aussi sûrs du caractère radical de la frontière que nous traçons entre les générations ?

« Ce qui fut se refait ; tout coule comme une eau,  
Et rien dessous le Ciel ne se voit de nouveau ;  
Mais la forme se change en une autre nouvelle  
Et ce changement là, Vivre, au monde s'appelle,  
Et Mourir quand la forme en une autre s'en va »

chantait Ronsard dans son *Hymne de la Mort*. Sommes-nous toujours absolument sûrs de pouvoir distinguer clairement si une forme vivante s'est changée en une autre nouvelle ou si en une autre elle s'en est allée ?

### « Aussi nombreux que les étoiles dans le ciel »

Je vais maintenant changer de perspective, et prendre pour sujet des verbes vivre et mourir, non plus la vie ne tant que telle, non plus les espèces vivantes, non plus une personne humaine, un animal, une plante, mais les composants les plus élémentaires et les plus universels du vivant. Depuis son origine, c'est sous forme de cellules que le vivant s'est propagé à travers le temps. Et nous ne représentons que l'une des innombrables variations que les cellules ont réalisé sur le thème de la complexité. La véritable généalogie qui sous-tend la continuité du vivant est une généalogie cellulaire. Et chacun d'entre nous est lui-même une généalogie, une succession de générations, « un microcosme » écrivait Charles Darwin, « un petit univers, constitué d'une multitude d'organismes qui se reproduisent, incroyablement petits, et aussi nombreux que les étoiles dans le ciel<sup>4</sup>. » Nous naissons, chacun, d'une cellule unique – la cellule œuf – elle-même née de la fusion de deux cellules, un spermatozoïde et un ovule, et nous nous transformons progressivement en une constellation vivante, constituée de plusieurs dizaines de milliers de milliards de cellules, dont les interactions engendrent notre corps et notre esprit. Et pour cette raison, toute interrogation sur la vie et la mort, sur notre vie et notre mort, nous renvoie aussi à une interrogation sur la vie et la mort des cellules qui nous composent.

Une idée longtemps prédominante en biologie a été que la disparition de nos cellules – comme notre propre disparition en tant qu'individus – ne pouvait résulter que d'agressions de

l'environnement, d'accidents, de destructions, de famines, d'une incapacité intrinsèque à résister au passage du temps, à l'usure et au vieillissement. Mais au long de cent cinquante ans d'interrogations, de perplexité et de recherches qui se sont longtemps poursuivies dans l'obscurité avant d'émerger en pleine lumière, la réalité s'est progressivement révélée de nature plus complexe et plus paradoxale<sup>5</sup>. Aujourd'hui nous savons que toutes nos cellules possèdent, à tout moment, la capacité de déclencher leur autodestruction, leur mort prématurée, avant que rien, de l'extérieur, ne les détruise. C'est à partir de leurs gènes – de nos gènes – que nos cellules produisent les « exécuteurs » moléculaires capables de précipiter leur fin, et les « protecteurs » capables un temps de neutraliser ces exécuteurs. Et la survie de chacune de nos cellule dépend, jour après jour, de la nature des interactions provisoires qu'elle est capable d'engager avec d'autres cellules de notre corps, interactions qui seules lui permettent de réprimer le déclenchement de l'autodestruction. Une cellule qui a vécu un jour, un mois, ou un an dans notre corps est une cellule qui, pendant un jour, un mois ou un an, a réussi à trouver dans son environnement les molécules, fabriquées par d'autres cellules, qui lui ont permis de réprimer son autodestruction. Une cellule qui commence à mourir dans notre corps est, le plus souvent, une cellule qui, pour la première fois, vient de cesser de trouver dans son environnement les molécules nécessaires à la répression de son autodestruction.

Ces données ont commencé à modifier les représentations que nous nous faisons de la mort. À l'image ancienne de la mort comme une faucheuse, surgissant du dehors pour détruire, s'est surimposée, au niveau cellulaire tout du moins, une image nouvelle, celle d'un sculpteur, au cœur du vivant, à l'œuvre dans l'émergence de sa forme et de sa complexité. Et ces données ont aussi commencé à modifier les représentations que nous nous faisons de la vie, au niveau tout du moins des cellules qui nous composent<sup>6</sup>. Nous percevons habituellement la vie comme un phénomène positif, qui va de soi, mais ces notions que je viens d'évoquer suggèrent qu'elle résulte de la négation continuelle d'un événement négatif, de la répression continuelle d'une autodestruction. Nous percevons habituellement la vie comme un phénomène individuel – une cellule vit – mais ces notions suggèrent que la vie a aussi une dimension collective. En d'autres termes, lorsque nous observons une cellule et que nous nous demandons quels sont les éléments qui sont à la fois nécessaires et suffisants à sa survie, nous ne pouvons pas véritablement répondre si nous oublions qu'une partie de la réponse est « la présence d'autres cellules ». Nous sommes des sociétés cellulaires dont chacune des composantes vit en sursis, et dont aucune ne peut survivre seule. Et c'est de cette précarité même, de cette fragilité, de cette vulnérabilité et de l'interdépendance absolue qu'elles font naître que dépend notre existence en tant qu'individu.

Si la présence de la collectivité qui l'entoure est nécessaire à la survie de chaque cellule, elle n'est souvent pas suffisante. Et la disparition prématurée d'un grand nombre de cellules permet à notre corps de se construire. Dès les premiers jours qui suivent notre conception, alors que nous ne sommes qu'une petite sphère contenant une centaine de cellules – les cellules souches embryonnaires – la mort cellulaire commence à participer aux métamorphoses successives de notre corps en devenir. Et c'est il y a cent cinquante ans, au moment où a commencé à se répandre l'utilisation des microscopes de bonne définition et où a émergé la « théorie cellulaire » du vivant, selon laquelle tous les corps des animaux et des plantes étaient constitués de cellules, et selon laquelle chaque cellule ne pouvait avoir pour origine qu'une autre cellule, qu'ont été observés, dans de nombreuses espèces animales, des phénomènes de mort cellulaire parfois massifs survenant au cours du développement des embryons<sup>7</sup>. Et cette découverte a causé une grande perplexité. En effet, on considérait à cette époque que la mort ne pouvait être due qu'à des accidents, à des maladies, ou au vieillissement. Quel sens pouvaient avoir ces phénomènes de mort qui survenaient en

l'absence de toute maladie, dans des êtres par définition jeunes, et qui sont, dans la plupart des espèces animales, protégés des agressions de l'environnement ?

Il y a près d'un demi-siècle, le philosophe des sciences Thomas Kuhn a proposé que les révolutions scientifiques débutent par la perception de ce qu'il a appelé des « anomalies », des observations que les concepts scientifiques, les paradigmes de l'époque ne permettent pas d'expliquer<sup>8</sup>. C'est la découverte de ces « anomalies », pensait T. Kuhn, qui contraint les chercheurs à remettre en cause leurs représentations du monde, à élaborer des théories nouvelles, des grilles de lecture qui permettent d'intégrer ces observations dans une nouvelle représentation plus complète et plus cohérente du monde. Mais il y a une quinzaine d'années, deux philosophes des sciences, Alan Lightman et Owen Gingerich, publiaient un article intitulé « Quand débutent les anomalies ? »<sup>9</sup>. Au bout de combien de temps, des observations difficiles, voire impossibles, à expliquer dans le cadre des concepts scientifiques d'une époque, vont-elles être considérées par les scientifiques comme des « anomalies » dignes d'intérêt, et conduire à remettre en question les concepts prédominants ? Étudiant plusieurs révolutions scientifiques sur une période de plus de deux millénaires, ils montraient que très souvent dans l'histoire des sciences, à différentes époques, la découverte d'« anomalies » n'avait pas du tout conduit à remettre en cause les paradigmes prédominants. Il en a été ainsi, par exemple, des paradigmes qui continuaient à rendre compte, longtemps après Ptolémée, de la course des planètes à travers le ciel ; ou, avant Darwin, des paradigmes concernant l'origine des espèces ; ou encore, avant Alfred Wegener, et même après, des paradigmes concernant l'origine des continents. Dans tous ces domaines, la découverte d'« anomalies » a d'abord été perçue comme une source de gêne, comme une dissonance difficile à supporter. Ces anomalies ont été considérées comme des erreurs, et ont été écartées, rejetées, oubliées ou méconnues, aussi longtemps que personne n'avait élaboré une théorie permettant de poser autrement, et d'essayer de résoudre, le problème qu'elles soulevaient. Ce n'est que l'émergence d'une nouvelle représentation du monde, d'une nouvelle grille de lecture – transformant enfin ces « anomalies » en phénomène « normaux », enfin compréhensibles – qui a chaque fois permis, par un processus de « reconnaissance *a posteriori*<sup>10</sup> », d'intégrer et de prendre en compte l'existence de ces « anomalies », au moment où elles avaient cessé d'en être. Autrement dit, ce n'est souvent pas la découverte d'anomalies qui provoque un changement de paradigme, mais un changement de paradigme qui permet de reconnaître, rétrospectivement, l'existence d'anomalies qu'on refusait, jusque-là, de prendre en compte. Parce qu'on ne leur trouvait pas d'explication, les phénomènes de mort cellulaire observés dans les corps des embryons ont été décrits, considérés comme inexplicables, ou comme des erreurs, puis oubliés, puis re-décrits comme si c'était la première fois, plus d'une vingtaine de fois pendant un siècle. Jusqu'à ce qu'en 1950, un biologiste, A. Glucksman, propose pour la première fois non pas une explication à ces phénomènes, mais une participation, un rôle – un « sens » – dans le développement de l'embryon<sup>11</sup>. Et à partir du moment où ces phénomènes acquièrent enfin un sens, ils ne seront plus oubliés : ils deviennent l'objet de recherches. Le rôle qui était proposé était un rôle dans l'émergence de la forme, ce qu'on allait, plus tard, appeler la « sculpture de la forme »<sup>12</sup>.

## Pour partie en train de mourir, pour partie en train de naître

La mort cellulaire sculpte notre forme interne et externe. Elle sculpte la forme de nos bras et de nos jambes, et celle de nos mains et de nos pieds qui apparaissent tout d'abord sous la forme de mouffles, nos doigts étant réunis par des tissus interdigitaux. Puis la mort élimine les tissus qui joignent nos doigts et nos orteils, entraînant leur individualisation. Si la mort

cellulaire joue un rôle essentiel dans les étapes qui nous permettent en neuf mois de nous développer avant notre naissance, elle a aussi probablement joué un autre rôle important, sur une tout autre échelle de temps, dans certaines des étapes de l'évolution du vivant. Chez les embryons de mammifères et d'oiseaux terrestres, le déclenchement de la mort cellulaire dans les ébauches des pattes aboutit à l'individualisation des doigts, et chez les embryons de certains mammifères et d'oiseaux aquatiques, l'absence ou l'atténuation de ces phénomènes aboutit à la formation de pattes palmées. Ainsi, la survenue de variations aléatoires dans les mécanismes qui déclenchent ou qui répriment les phénomènes de mort cellulaire a pu jouer un rôle important dans l'apparition et la propagation de propriétés nouvelles au cours de l'évolution, et donc dans l'émergence d'espèces nouvelles. Il y a d'autres relations encore entre la mort cellulaire et l'évolution du vivant. La mort cellulaire fait disparaître, en nous, des vestiges de nos lointains ancêtres qui apparaissent initialement dans notre corps. Ainsi apparaît puis disparaît dans l'embryon humain l'ébauche de la queue que nous partageons avec nos ancêtres singes. Ainsi apparaît et disparaît en quasi-totalité l'ébauche des reins que nous partageons avec nos ancêtres poissons, ne laissant subsister qu'un bourgeon d'où émerge notre rein de mammifère.

« Nous naissons avec les morts, » dit T. S. Eliot, « Regarde... »[13](#).

Pour un astronome, regarder le ciel, ce n'est pas seulement plonger son regard dans l'espace, mais aussi dans le passé. Une étoile dont la lumière nous parvient peut avoir disparu depuis longtemps. Un biologiste qui observe un embryon en train de se construire ressent l'émotion d'assister à l'émergence d'un nouvel être singulier, mais en même temps, il perçoit une trace lointaine, fugace et brouillée de la longue histoire des métamorphoses des ancêtres qui nous ont, il y a longtemps, donné naissance.

La mort cellulaire sculpte notre forme interne, faisant apparaître le vide dans le plein, les cavités dans nos organes creux. Elle sculpte notre identité sexuelle, faisant disparaître, en fonction de notre sexe génétique, les ébauches des organes génitaux du sexe opposé initialement apparues dans notre corps.

Mais c'est la construction de nos deux organes les plus complexes – notre cerveau, le support de nos activités mentales, et notre système immunitaire qui nous protège contre les microbes – qui illustre de la manière la plus spectaculaire les potentialités que confère à l'embryon l'existence, au niveau de chacune de ses cellules, d'un couplage entre le contrôle de la vie et de la mort et la nature des liens que la cellule est capable de tisser avec la collectivité qui l'entoure. Dans les ébauches de ces deux organes, la mort cellulaire est partie intégrante d'un processus d'auto-organisation dont l'aboutissement n'est pas la sculpture de notre forme, mais celle des supports de notre complexité, de notre mémoire et de notre identité[14](#).

Le fonctionnement de notre cerveau dépend de l'activité d'un immense réseau de connexions – les synapses – entre les cellules nerveuses. Et la mise en place de cet immense réseau émerge d'une série de variations sur le thème de la vie et de la mort des cellules qui le construisent. À différents moments du développement, en différents endroits du corps, des cellules nerveuses commencent à émettre de longs prolongements – les axones – qui vont se déplacer, guidés par des molécules qui les attirent, émises par leurs futurs partenaires, et par d'autres molécules qui les repoussent, leur interdisant l'entrée de certains territoires. Au bout de quelques heures ou de quelques jours, les neurones dont les axones ont entrepris ce voyage vont s'autodétruire si leur axone n'a pu capter en chemin une combinaison particulière de molécules libérées par certaines des régions du corps qu'ils doivent traverser pour atteindre



leur cible. Mais ces signaux, perçus « en passant »<sup>15</sup>, n'accordent qu'un sursis transitoire. La survie des neurones dépendra ensuite de la capacité de leur axone à percevoir une nouvelle combinaison particulière de molécules, émises en faible quantité par les partenaires auxquels ils se connectent, et qui est nécessaire à la répression de leur autodestruction. Plus tard encore, une fois que le câblage des synapses se sera établi, la survie des neurones dépendra de la capacité de ces connexions à faire la preuve de leur capacité à fonctionner : l'absence de circulation d'informations nerveuses à travers une synapse entraînera l'autodestruction des neurones qui la composent<sup>16</sup>. Au total, en quelques jours, plus de la moitié des neurones va mourir – plus de quatre-vingts pour cent dans certaines régions du cerveau. Disparaissent ainsi les neurones qui n'ont pas réussi à établir une connexion étroite et fonctionnelle avec leurs partenaires ; et les neurones qui, s'étant engagés dans des chemins de traverse, ont transitoirement formé des connexions étroites avec des cellules qui ne sont pas leurs partenaires, et qui ne libèrent pas la combinaison particulière de molécules nécessaires à la répression de leur autodestruction.

Notre cerveau d'adulte est composé de plus de cent milliards de neurones, chacun connecté directement ou indirectement à plus de dix mille autres neurones. Nous ne possédons qu'environ trente mille gènes, et un tel réseau de plusieurs millions de milliards de connexions fonctionnelles n'est pas, et ne pourrait pas être prédéterminé, cartographié de manière précise et exhaustive dans les informations contenues dans nos gènes. En d'autres termes, ce réseau de plusieurs millions de milliards de synapses n'est ni préfiguré ni lisible, en tant que tel, dans nos gènes. Il émerge d'un processus qui met en jeu une part de hasard, crée la diversité, et fait opérer une forme de sélection naturelle drastique au sein même de notre corps. La construction de notre cerveau résulte d'un phénomène d'auto-organisation, d'un phénomène « épigénétique » d'émergence de la complexité – épigénétique, c'est-à-dire littéralement à côté, en plus, au-delà de la totalité des informations génétiques dont disposent nos cellules et notre corps<sup>17</sup>. Et le couplage de la vie et de la mort des cellules à la nature des interactions qu'elles engagent avec leurs partenaires joue un rôle essentiel dans ces phénomènes d'auto-organisation, actualisant à chaque moment, parmi toutes les interactions neuronales initialement possibles, celles qui font la preuve de leur capacité à fonctionner.

Après notre naissance, et durant toute notre existence, nos cellules continuent à produire les outils moléculaires qui leur permettent à tout moment de s'engager sur le chemin de l'autodestruction<sup>18</sup>. Le sentiment que nous avons de la pérennité de notre corps correspond pour partie à une illusion. Héraclite, pour exprimer l'irréversibilité du passage du temps, disait qu'on ne peut pas entrer deux fois dans le même fleuve. Certains territoires de notre corps d'enfant, puis d'adulte, sont pareils à un fleuve, sans cesse renouvelés. Chaque jour, plusieurs dizaines de milliards de nos cellules s'autodétruisent – en moyenne plusieurs centaines de milliers par seconde – et sont remplacées par des cellules nouvelles. Être vivant, c'est être, à tout moment, pour partie en train de mourir et pour partie en train de renaître. Et nous touchons là à un autre aspect fascinant du vivant : la capacité de nombreuses cellules de notre corps (les cellules souches) à donner naissance à la jeunesse et à la diversité. Ces cellules souches, encore pour partie mystérieuses, sommeillent tout au long de notre vie dans la plupart de nos organes, s'éveillant soudain, et donnant naissance à des cellules nouvelles quand des cellules alentour s'autodétruisent et disparaissent.

## Le contrôle social de la vie et de la mort

Depuis une quinzaine d'années, nous savons que les cellules qui persistent plus longtemps en nous – les cellules de notre cerveau, de notre cœur – sont aussi fragiles que celles qui disparaissent et naissent chaque jour. Leur survie dépend en permanence de la nature des interactions qu'elles engagent avec la collectivité qui les entoure, interactions qui sont indispensables à la répression de leur autodestruction. Et une vision nouvelle, plus dynamique, de nos corps a commencé à apparaître : notre pérennité dépend d'un équilibre permanent entre des processus de déconstruction et de reconstruction, d'autodestruction et de renouvellement.

Ces notions ont fait émerger, il y a quinze ans, le terme de « contrôle social de la vie et de la mort »<sup>19</sup>. Cette forme de contrôle social de la vie et de la mort lie étroitement le destin de chaque cellule à celui de la collectivité à laquelle elle appartient. En résulte une régulation permanente du nombre de nos cellules, une régulation drastique de leur localisation géographique, et une adaptation constante entre les proportions relatives des différentes familles de cellules qui composent nos organes. Ce contrôle social de la vie et de la mort joue aussi un rôle essentiel dans la plupart des phénomènes dynamiques d'expansion et de contractions brutales de certaines populations cellulaires de notre corps en réponse à des modifications soudaines et aléatoires de notre environnement. Ainsi, par exemple, lorsque nous montons en altitude, la diminution de la teneur en oxygène dans l'air que nous respirons provoque une diminution de la quantité d'oxygène fixée et transportée par l'hémoglobine de nos globules rouges, qui circulent à travers nos vaisseaux sanguins, et donc une diminution de l'oxygénation de notre corps. Les globules rouges sont des cellules incapables de se dédoubler. C'est dans la moelle de nos os que résident les cellules souches qui donnent en permanence naissance aux cellules qui se transformeront, en quelques jours, en globules rouges. Et ce sont nos reins qui répondent à la diminution de la quantité d'oxygène qui leur parvient en libérant une hormone, l'érythropoïétine (ou EPO) qui gagne la moelle de nos os, provoquant une augmentation du nombre de nos globules rouges, et donc de l'oxygénation de notre corps. Littéralement, le nom « érythropoïétine » signifie « qui fabrique le rouge », c'est-à-dire « qui fabrique les globules rouges ». Mais on sait depuis plus de quinze ans que ce n'est pas ainsi qu'agit l'érythropoïétine : elle agit en réprimant le déclenchement de l'autodestruction des cellules qui sont en train de se transformer en globules rouges. Chaque jour, dans notre corps, un grand nombre de ces cellules, produites en excès, s'autodétruisent. L'augmentation de la quantité d'érythropoïétine réprime le suicide de ces futurs globules rouges, les rendant ainsi immédiatement disponibles.

Ce contrôle social de la vie et de la mort joue aussi un rôle important dans des phénomènes d'expansion et de contractions réguliers rythmés par des horloges biologiques du corps. Certains de ces changements impliquent des hormones émises de manière cyclique par le cerveau. Il en est ainsi chez la femme du remodelage régulier de la paroi de son utérus, tous les vingt-huit jours, de la puberté à la ménopause. Pendant trois semaines, des hormones sexuelles sont libérées, qui conduiront à l'ovulation et à la prolifération des cellules de la muqueuse utérine et de vaisseaux sanguins, construisant un tissu capable de permettre, au niveau de l'utérus, l'implantation et le développement d'un embryon. En l'absence de fécondation, l'interruption brutale de la libération de ces hormones sexuelles entraîne l'autodestruction des cellules qui composent ces tissus et des vaisseaux sanguins qui les irriguent, provoquant la survenue des règles. Ainsi se construit, se déconstruit et se reconstruit le corps féminin, pendant plus de trente ans, sur un rythme de calendrier lunaire dont le cerveau bat la mesure.



Ces phénomènes d'autodestruction ont reçu les noms de « mort cellulaire programmée » et de « suicide cellulaire »<sup>20</sup>. Mais quelle peut être la nature d'un « programme » qui permet aux cellules de déclencher leur « suicide » ? Comme souvent en sciences, la première réponse à un problème complexe émergea d'un détour par la simplicité. D'un pari audacieux engagé il y a plus de trente ans par un biologiste, Sidney Brenner, et couronné en 2002 par un prix Nobel de physiologie et de médecine : le pari que seule l'étude d'un des animaux les plus simples pourrait, du fait même de sa simplicité, révéler certains des mystères du développement embryonnaire des organismes plus complexes<sup>21</sup>. L'animal qu'il choisit était le nématode *Caenorhabditis elegans*, un petit ver transparent dont le corps adulte, long d'environ un millimètre, est composé de moins de mille cellules – un tout petit animal dont les derniers ancêtres communs aux nôtres vivaient probablement il y a sept cents millions d'années. Au cours de son développement embryonnaire, des cellules meurent, comme dans notre corps d'embryon. Mais contrairement à ce qui survient au cours de notre développement, c'est toujours le même nombre de cellules qui meurent (un peu plus de 15 %), et toujours aux mêmes moments et aux mêmes endroits. L'étude d'embryons porteurs de mutations génétiques artificiellement provoquées a révélé que la vie et la mort de chaque cellule dépendaient de la présence de seulement quatre outils moléculaires, quatre protéines, que les cellules peuvent fabriquer à partir de quatre gènes<sup>22</sup>. Le premier outil est un exécuteur, qui est produit sous la forme d'un précurseur inactif ; le deuxième est un activateur qui, en se fixant à l'exécuteur, le conduit à modifier sa forme et à déclencher l'autodestruction ; le troisième est un protecteur qui, en se fixant à l'activateur, l'empêche de fonctionner, et permet ainsi la survie ; le quatrième est un antagoniste du protecteur qui, en se fixant à lui, neutralise son effet : l'activateur se fixe alors à l'exécuteur, déclenchant l'autodestruction. Ainsi la vie ou la mort de chaque cellule de l'embryon du petit ver dépend à tout moment des modalités d'interactions entre ces quatre molécules, c'est-à-dire de leurs quantités respectives que fabrique chaque cellule et de l'endroit où elles les localisent, en fonction de son histoire particulière et de ses interactions avec son environnement.

## De la santé aux maladies

« Ce qui est vrai pour la bactérie est vrai pour l'éléphant », a écrit Jacques Monod. Ce qui semblait vrai pour le petit ver transparent, pouvait-il aussi l'être pour l'homme ? En 1993, le premier homologue – parent – du gène qui permettait aux cellules du petit ver transparent de fabriquer l'exécuteur du suicide cellulaire était découvert chez l'être humain et chez la souris, puis, quelques années plus tard, chez la mouche du vinaigre, la drosophile<sup>23</sup>. Chez l'être humain, une quinzaine de parents de l'exécuteur, et une vingtaine de parents du protecteur et de son antagoniste ont été identifiés, révélant la très grande diversification qui a accompagné ce remarquable degré de conservation au cours de l'évolution, et la vertigineuse diversité des variations que nos cellules peuvent accomplir sur le thème du contrôle moléculaire de la vie et de la mort en fonction des interactions qu'elles établissent avec les autres cellules de notre corps.

Mais le couplage du destin de chaque cellule à celui de la collectivité qui l'entoure ne représente que l'une des dimensions du « contrôle social » de la vie et de la mort. À un autre niveau, chaque cellule en elle-même peut être considérée comme une « société » à part entière, un métissage, une cohabitation de compartiments hétérogènes : le noyau, où résident les gènes ; les mitochondries, ces petites cellules à l'intérieur de nos cellules, capables d'utiliser l'oxygène et de produire l'énergie que consomment nos cellules... Et l'autodestruction peut naître de l'intérieur, d'une rupture brutale des équilibres internes entre

ces différents compartiments, ou d'une atteinte à leur intégrité. En particulier, toute altération brutale de nos gènes – de la structure de notre ADN – peut déclencher l'autodestruction de la cellule, provoquant ainsi l'élimination de cellules génétiquement altérées. Et ce phénomène joue un rôle important, tout au long de notre existence, dans le maintien de l'identité génétique de nos cellules.

Ces mécanismes de suicide cellulaire, qui contribuent de manière essentielle à la construction et au fonctionnement normal de notre corps, pourraient-ils aussi jouer un rôle dans le développement de maladies ?

C'est en posant cette question que je suis entré, il y a dix-sept ans, dans le domaine des recherches sur la mort cellulaire<sup>24</sup>. De nombreuses maladies graves sont caractérisées par une disparition anormale ou excessive de certaines populations cellulaires, qui entraînent une disparition de pans entiers du corps. Ces maladies étaient attribuées à des phénomènes de destruction cellulaire causés par des molécules anormales, des microbes, des toxines ou des poisons. En 1990, je proposais l'idée que de telles maladies, dont le sida et les maladies neurodégénératives, pourraient être dues non pas à des phénomènes de destruction cellulaire, mais à une résurgence et à un dérèglement des mécanismes qui contrôlent les phénomènes physiologiques d'autodestruction durant la période de développement embryonnaire<sup>25</sup>. Si tel était le cas, alors il devenait possible d'envisager d'empêcher la disparition anormale de ces cellules et le développement de ces maladies sans avoir obligatoirement à éliminer l'agent qui les causait. Et je décrivais les expériences qui permettraient de tester cette hypothèse. Un an plus tard, mon équipe et celle de Luc Montagnier apportaient les premières données expérimentales suggérant la validité de cette hypothèse dans le cas du sida.

Il semble aujourd'hui que le déclenchement anormal ou excessif du suicide cellulaire joue un rôle important dans de nombreuses maladies chroniques – les maladies neurodégénératives, telles les maladies de Parkinson et d'Alzheimer, la maladie de Huntington, les rétinopathies dégénératives ; les lésions immunologiques ou neurologiques du sida... – et dans de nombreuses maladies aiguës – les accidents vasculaires cérébraux provoqués par l'obstruction brutale par un caillot sanguin d'une artère du cerveau, les rejets de greffes, les hépatites fulminantes virales ou alcooliques<sup>26</sup>... Dans des modèles animaux reproduisant plus ou moins fidèlement certaines de ces maladies, des traitements expérimentaux visant à bloquer l'activité de certains exécuteurs de l'autodestruction ou au contraire à augmenter l'activité de certains protecteurs ont fait la preuve de leur efficacité, empêchant ou freinant le développement de la maladie. D'autres traitements expérimentaux visent à injecter des cellules souches pour remplacer les cellules qui disparaissent, et il sera important de permettre à ces cellules souches de résister au déclenchement anormal ou excessif de leur autodestruction.

Il est d'autres maladies graves, dues non pas à une disparition anormale des cellules, mais au contraire à une augmentation anormale de leur nombre. Les exemples les plus spectaculaires et les plus dramatiques en sont les cancers. Une idée longtemps prédominante a été que la transformation cancéreuse résultait avant tout d'altérations génétiques provoquant la prolifération cellulaire. Mais de nombreuses cellules de notre corps prolifèrent continuellement – les cellules souches de notre peau, par exemple – sans que cette prolifération permanente suffise, par elle-même, à provoquer un cancer. Et l'on sait aujourd'hui, comme je viens de l'évoquer, que la survenue même d'altérations génétiques provoque le plus souvent, à elle seule, l'autodestruction. Pour ces raisons, un blocage préalable de certains mécanismes de suicide cellulaire apparaît aujourd'hui comme l'une des

étapes précoces essentielles de la cancérisation, et confère au concept flou d'immortalité des cancers l'une de ses bases moléculaires<sup>27</sup>. De manière apparemment paradoxale, ce que nous appelons une cellule « immortelle » est une cellule qui a perdu, en partie, sa capacité de mourir « prématurément » en s'autodétruisant. En d'autres termes, une cellule simplement devenue capable d'aller jusqu'au bout de ses possibilités d'existence, jusqu'au bout de ses possibilités de vie – tant que rien ne vient la détruire, et qu'elle n'est pas exposée à la famine – nous apparaît comme profondément anormale, dangereuse, et engagée sur le chemin vers l'immortalité ; confirmant ainsi, comme une image en miroir, l'importance des phénomènes d'autodestruction, de « mort prématurée », dans le fonctionnement normal de notre corps. Le blocage anormal du suicide cellulaire joue aussi un rôle important dans le développement des métastases permettant à des cellules cancéreuses de quitter sans s'autodétruire l'organe où elles résident, de voyager à travers le corps et de survivre dans un organe qui n'est pas le leur<sup>28</sup>. Mais toute cellule cancéreuse semble conserver à des degrés divers, malgré les anomalies qui les répriment, certains au moins des exécuteurs capables de déclencher son autodestruction. Et ce sont ces exécuteurs que des traitements anticancéreux comme la radiothérapie et la chimiothérapie permettent d'activer.

## La course de la Reine Rouge

Il n'est plus un domaine de la biologie ou de la médecine qui ne soit en cours de réinterprétation à l'aide de cette nouvelle grille de lecture, bouleversant nos concepts en matière de santé et de maladies.

Bien qu'elles ne provoquent pas obligatoirement une modification spectaculaire du nombre des cellules, les maladies infectieuses ont révélé la fascinante complexité des jeux avec la vie et la mort que se livrent depuis longtemps dans l'ensemble des espèces vivantes, les microbes et les corps qu'ils colonisent.

Le déclenchement du suicide par les cellules qui viennent d'être infectées, et par les cellules au voisinage de l'infection, est l'une des stratégies de défense les plus ancestrales et les plus répandues contre les virus, bactéries et parasites. De nombreuses plantes utilisent cette « stratégie de la terre brûlée », répondant aux infections par des « réactions d'hypersensibilité » qui impliquent des phénomènes localisés d'autodestruction dont le seuil de déclenchement est génétiquement contrôlé. La plupart des microbes, et notamment les virus qui se propagent chez les plantes, les animaux, et dans l'espèce humaine possèdent un ou plusieurs gènes permettant la fabrication d'outils moléculaires, de protéines, dont un des effets est de réprimer – à différents niveaux – l'autodestruction des cellules qu'ils infectent. Certaines de ces protéines agissent comme des protecteurs auxquels ils sont apparentés ; d'autres bloquent l'expression ou l'activité de différents acteurs cellulaires qui participent au déclenchement de l'autodestruction. Empêchant la cellule de déclencher rapidement son suicide en réponse à l'infection, puis aux attaques du système de défense immunitaire, ces microbes favorisent la survie des cellules infectées, et donc leur propre survie. Et certains virus répriment à tel point les mécanismes d'autodestruction des cellules infectées qu'ils provoquent le développement de cancers. Mais les effets des microbes ne se limitent pas à une répression de l'autodestruction des cellules infectées. De nombreux virus, bactéries et parasites possèdent aussi la capacité de déclencher – par des mécanismes très divers – le suicide des cellules qui les menacent, et en particulier des cellules du système immunitaire, compromettant ainsi parfois gravement le fonctionnement des systèmes de défense du corps<sup>29</sup>. Enfin, l'ingestion de ces cellules mourantes par les cellules infectées peut aussi

favoriser, dans certains cas, la multiplication de microbes à l'intérieur de ces cellules infectées. Ainsi, le contrôle de la vie et de la mort cellulaires est au centre des combats qui déterminent chaque jour, dans nos corps, la persistance ou l'élimination des microbes, et le développement ou non de maladies infectieuses. Mais il est probable que ces combats ont eu, au cours de l'évolution, des effets d'une autre nature, influençant, de génération en génération, l'évolution et la diversification des mécanismes qui déclenchent et répriment le suicide cellulaire<sup>30</sup>.

Il y a un passage dans *De l'autre côté du miroir* de Lewis Carroll, où la Reine Rouge entraîne Alice dans une course de plus en plus rapide. Ce qu'Alice trouve particulièrement « curieux », c'est que rien autour d'elles ne change de place, et que lorsqu'elles interrompent leur course « tout est demeuré exactement comme auparavant ». « Dans notre pays, dit Alice, si l'on courait très vite pendant longtemps, comme nous venons de le faire, on arrivait généralement quelque part, ailleurs. » « Un pays bien lent ! dit la Reine. Ici, vous voyez bien, il faut courir de toute la vitesse de ses jambes pour simplement demeurer là où l'on est. »

Il y a plus de trente ans, l'évolutionniste Leigh van Valen proposait que la métaphore de la « Reine Rouge » fournît un cadre conceptuel utile, dans le contexte des interactions « prédateur/proie », pour appréhender la nature des pressions qui ont pu conditionner de nombreux phénomènes de diversification au cours de l'évolution du vivant<sup>31</sup>. La Reine Rouge fait découvrir à Alice qu'il faut « courir de toute la vitesse de ses jambes » pour parvenir à « simplement demeurer là où l'on est ». De même, les nouvelles armes, défenses et contre-attaques qui apparaissent par hasard chez les plantes et les animaux infectés, et chez les microbes qui les colonisent, vont se propager de génération en génération non pas parce qu'elles leur apportent une « qualité », une « amélioration », intrinsèque, mais tout simplement parce qu'elles leur permettent de « simplement demeurer là où ils sont ». C'est-à-dire d'échapper à leurs prédateurs et de s'emparer de leur proie – de persister, de survivre et de se reproduire.

Il est difficile de comprendre les innombrables raffinements, apparemment absurdes, des mécanismes qui contrôlent la vie et la mort de nos cellules si l'on n'envisage pas qu'ils ont pu résulter, pour partie au moins, d'une série de modifications aléatoires sélectionnées au cours de la vertigineuse succession d'attaques, de défenses et de contre-attaques que se sont livrés durant plusieurs centaines de millions d'années nos innombrables ancêtres et les microbes avec lesquels ils ont co-évolué. Si l'on n'envisage pas qu'ils aient pu résulter d'une longue « course de la Reine Rouge » dont la seule victoire a été la survivance des combattants qui ont réussi, par hasard, à s'adapter à leurs adversaires toujours changeants<sup>32</sup>.

Mais ce pouvoir de s'autodétruire – ce pouvoir apparemment paradoxal de déclencher leur mort prématurée – quelles qu'aient pu être ses modalités de diversification, comment se fait-il que des cellules le possèdent ?

La puissance même des concepts que je viens d'évoquer, et la richesse de leurs implications, ont favorisé le déploiement d'un langage scientifique riche de métaphores et de résonances anthropomorphiques, et empreint de notions d'intentionnalité et de finalité. En témoignent les termes scientifiques tels que « mort cellulaire programmée », « suicide cellulaire », « altruisme cellulaire », « sacrifice cellulaire » au profit de la collectivité, ou encore « décision cellulaire » de vivre ou de mourir... traduisant à la fois la fascination exercée par ces phénomènes et une profonde difficulté à en appréhender la nature.

« Nommer est cette violence qui écarte ce qui est nommé pour l'avoir sous la forme commode d'un nom » écrivait Maurice Blanchot dans *Le livre à venir*<sup>33</sup>. « Il n'est pas possible de faire de la science sans utiliser un langage empli de métaphores » disait quarante ans plus tard le généticien Richard Lewontin, « mais le prix à payer est une éternelle vigilance<sup>34</sup> ».

La notion même de « programme » (étymologiquement : pré-écrit), très souvent utilisée en biologie, est profondément ambiguë, qu'il s'agisse de la notion de « programme génétique », de « programme de développement de l'embryon », ou de « programme de mort cellulaire »... Ambiguïté de ce terme de « programme » quand on l'applique au vivant que soulignait, il y a près de trente ans, Henri Atlan, écrivant qu'« il s'agit d'un programme qui a besoin des produits de sa lecture et de son exécution pour pouvoir être lu et exécuté<sup>35</sup> ». Cette notion de programme favorise en effet une confusion entre l'existence de gènes utilisables par les cellules et les corps, et les nombreuses manières différentes dont les cellules et les corps peuvent les utiliser. Le destin individuel de nos cellules n'est pas « programmé ». En revanche, ce dont elles héritent, c'est d'une capacité à déclencher ou à réprimer l'autodestruction en fonction de leurs interactions contingentes passées et présentes avec la collectivité qui les entoure, et de leur degré d'intégrité. Étymologiquement exact (suicide signifie se tuer), le concept de « suicide cellulaire » est aussi ambigu, en particulier par ses implications anthropomorphiques. Il suggère en effet implicitement la notion d'une décision, d'un choix, d'une forme de libre arbitre, favorisant la confusion entre l'acte de se tuer, que réalise effectivement la cellule en utilisant les exécuteurs qu'elle possède, et les modalités de déclenchement de cet acte, qui dépendent de son environnement externe et interne.

## Le chant des Sirènes et le chant d'Orphée

« L'acte philosophique authentique est le suicide » écrivait Novalis à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle, « c'est là le commencement réel de toute philosophie. » Et cent cinquante ans plus tard, Albert Camus reprenait cette idée, débutant *Le mythe de Sisyphe* par ces mots : « Il n'y a qu'un problème philosophique vraiment sérieux, c'est le suicide. Juger que la vie vaut ou ne vaut pas la peine d'être vécue, c'est répondre à la question fondamentale de la philosophie. Le reste vient ensuite. Ce sont des jeux ; [...] il faut d'abord répondre ».

Chacune des cellules de notre corps serait-elle, en permanence, en train de « juger » si « la vie vaut ou ne vaut pas la peine d'être vécue » ?

Il nous faut d'abord réaliser que l'ambiguïté de la notion de suicide dépasse le caractère anthropomorphique que prend la métaphore quand elle s'applique à des cellules. La notion de suicide est profondément ambiguë, y compris quand nous l'appliquons aux comportements humains : nous continuons à confondre le plus souvent dans un même terme l'acte de se tuer et la décision librement choisie d'accomplir cet acte. Ainsi, quand Socrate boit la ciguë, il se tue, mais ce n'est pas lui qui a décidé de sa mort, c'est la collectivité athénienne. Ainsi, quand un samouraï se faisait *seppuku* ou *hara-kiri*, il se tuait, mais c'était le plus souvent son suzerain – ou l'idée qu'il se faisait de son devoir à l'égard de son suzerain – qui avait décidé de sa mort. De même, si l'on peut considérer qu'une cellule se tue effectivement, en utilisant les exécuteurs qu'elle possède et qu'elle a fabriqués, il nous faut aussi réaliser que les modalités de déclenchement de cet acte dépendent avant tout de ses interactions avec les cellules qui l'entourent, ainsi que de son degré d'intégrité, c'est-à-dire de son environnement externe et interne. Il y a une autre analogie entre le « suicide cellulaire » et le *seppuku*. Une cellule qui vient de s'engager sur la voie du suicide affiche à sa surface des molécules que



n'expriment pas habituellement les cellules vivantes, et qui constituent une signature de la mort à venir. Ces molécules permettent aux cellules voisines d'ingérer la cellule mourante avant même qu'elle ait fini de s'autodétruire. Ainsi, une cellule qui a commencé à s'autodétruire disparaîtra le plus souvent même si elle interrompt à temps son exécution. De même, un samouraï qui débutait son *seppuku* avait à ses côtés un aide qui mettrait fin à ses souffrances en lui donnant le coup de grâce.

Mais que celui qui va mourir s'interrompt soudain, hésite ou renonce, et son aide l'exécutait. Il y a d'autres façons encore d'aborder de manière anthropomorphique la notion de suicide sans avoir à plonger dans un abîme philosophique ou mystique. Et c'est ce que nous suggèrent certains textes de la mythologie grecque<sup>36</sup>.

Dans un passage de l'*Odyssée*, la magicienne Circé indique à Ulysse qui va la quitter le périple qu'il doit accomplir avec ses compagnons pour regagner Ithaque, et les dangers qui le menacent : « Il vous faudra d'abord passer près des Sirènes ». Leur chant conduit à la mort les marins qui les entendent. Et Circé donne deux conseils à Ulysse : « Pétris de la cire à la douceur de miel, et de tes compagnons bouche les deux oreilles : que pas un d'eux n'entende ! Toi [...] écoute, si tu veux, mais pieds et mains liés, [...] fais-toi fixer au mât, et si tu les priais de desserrer les nœuds, que tes gens aussitôt donnent un tour de plus. » Ainsi, Ulysse entendit le chant qui provoque la mort et y survécut : il ne pouvait accomplir les actes nécessaires à sa mort, il ne pouvait se tuer en réponse au chant des Sirènes. Les biologistes ont découvert, à la fin des années 1960, deux moyens pour empêcher les cellules de répondre à un environnement qui déclenche leur autodestruction. Le premier était d'utiliser certaines substances chimiques qui empêchent la cellule de percevoir cet environnement. Comme les marins d'Ulysse aux oreilles bouchées par la cire, la cellule devient sourde au chant qui conduit à la mort. Un deuxième moyen était d'utiliser des substances chimiques qui paralysent la cellule, l'empêchant, en réponse à l'environnement qu'elle perçoit, d'utiliser ses gènes pour fabriquer les outils nécessaires au déclenchement de son autodestruction. Pareille à Ulysse attaché au mât de son navire, la cellule devient alors incapable de répondre au chant des Sirènes. Ces deux moyens, ces deux tours, ces deux ruses, découverts par les biologistes étaient – comme la cire et les liens – de nature artificielle<sup>37</sup>.

Mais il y a, dans la mythologie grecque, un autre récit qui nous parle du chant des Sirènes. Il s'agit de l'expédition des Argonautes, qui conduit Jason vers la Toison d'or. Le poète Orphée est à bord du navire qui approche du territoire des Sirènes. Quand se fait entendre le chant qui conduit à la mort, Orphée commence à chanter et à jouer de sa lyre. Au chant des Sirènes se mêle le chant d'Orphée, et le chant des Sirènes perd alors le pouvoir de donner la mort. Le chant d'Orphée est un chant de vie qui, mêlé au chant de mort, s'y surimpose. Et c'est, de manière très simplifiée, un peu de cette manière que se déroulent, dans notre corps, certaines des interactions entre les cellules et leur environnement qui vont déterminer le déclenchement ou non du suicide cellulaire. Dans un environnement donné, à un instant donné, une cellule qui entend le chant des Sirènes va s'autodétruire « sauf si... ». Sauf si elle perçoit dans son environnement un chant d'Orphée qui lui permettra de réprimer le déclenchement de son autodestruction. Si nous voulons poursuivre la métaphore, dans notre corps, les sirènes sont en permanence à bord du navire. Elles chantent continuellement. Et seul le chant d'Orphée, s'il s'élève à intervalles réguliers, peut empêcher le chant des sirènes de déclencher la mort. Ainsi se dessinent, de manière métaphorique, dans deux légendes vieilles de près de trois mille ans – l'*Odyssée* et le récit de l'expédition des Argonautes – certains des mécanismes qui déterminent la vie et la mort de nos cellules<sup>38</sup>. Il existe de nombreuses représentations mythiques et philosophiques du suicide, mais cette histoire du chant des Sirènes présente, à



mon sens, un intérêt particulier : elle nous révèle qu'on peut intégrer la notion de suicide dans un cadre conceptuel qui concilie l'anthropomorphisme avec une représentation simple et mécanistique des phénomènes qui conduisent à son déclenchement ou à son blocage.

## Aux origines du suicide cellulaire

Mais comment meurent les cellules qui s'autodétruisent ?

« Ces feuilles qui tombent comme nos ans [...], ces fleurs qui fanent comme nos heures [...] ont des rapports secrets avec nos destinées » dit Chateaubriand dans les *Mémoires d'outre-tombe*. Le terme « apoptose » (littéralement la « chute d'en haut », un mot utilisé en grec ancien pour désigner la chute des feuilles en automne ou des pétales des fleurs), a été utilisé pour nommer la manière dont une cellule qui s'autodétruit disparaît : la succession de transformations stéréotypées – de métamorphoses – que réalise le plus souvent, mais pas toujours, la cellule à mesure qu'elle se détruit<sup>39</sup>. Mais l'utilisation fréquente du terme « apoptose » comme synonyme des termes « mort cellulaire programmée » et « suicide cellulaire » a longtemps favorisé une confusion entre les exécuteurs moléculaires responsables de la mort et les outils qui peuvent être simplement impliqués dans les transformations qui accompagnent l'autodestruction, sans pour autant la causer.

Au-delà de ces ambiguïtés, cette potentialité paradoxale de déclencher leur mort prématurée, comment se fait-il que nos cellules la possèdent ?

« Rien n'a de sens en biologie, excepté à la lumière de l'évolution<sup>40</sup> » écrivait Theodosius Dobzhansky, l'un des auteurs de la Synthèse Moderne, qui, au milieu du XX<sup>e</sup> siècle, intégra dans une même représentation du vivant la théorie darwinienne de l'évolution et la génétique.

Si nous voulons véritablement essayer d'appréhender la raison d'être d'une propriété apparemment mystérieuse de nos cellules ou de nos corps, il vaut mieux ne pas s'interroger sur la nature de son « rôle » apparent, de son utilité, de sa « fonction », ce à quoi elle nous semble servir aujourd'hui, mais partir à la recherche de ses origines, de la manière dont elle a pu initialement apparaître et se propager au cours de l'évolution du vivant. Et, selon les mots d'Edgar Morin, « le problème le plus passionnant, plus mystérieux encore que celui de l'origine de la vie, est bien celui de l'origine de la mort<sup>41</sup> ».

Quand, au cours de l'évolution du vivant, a pu émerger pour la première fois la capacité de s'autodétruire ? Y a-t-il eu une période initiale durant laquelle la mort ne pouvait surgir que de l'extérieur, de destructions aléatoires provoquées par l'environnement ? Puis une période ultérieure à partir de laquelle la capacité de s'autodétruire, de déclencher la mort de l'intérieur, est soudain devenue une propriété intrinsèque du vivant ? Et si tel est le cas, où se situe cette frontière ?

C'était une question difficile parce que le passé véritable de l'évolution du vivant nous est à jamais fermé : aucun des espèces vivantes qui nous entourent aujourd'hui n'est notre ancêtre, toutes sont nos contemporaines. Et elles ont, depuis leur émergence, continué à évoluer. Mais nous pouvons essayer d'entrevoir, dans l'immense foisonnement des espèces qui nous entourent, des reflets imprécis des métamorphoses successives qu'elles ont subies, et tenter de distinguer parmi ces espèces celles qui nous paraissent le plus ressembler à nos ancêtres les plus lointains.

C'était une question difficile pour une autre raison. L'idée même que des cellules – des entités vivantes non conscientes – puissent déclencher leur autodestruction a très longtemps été considérée par la communauté scientifique comme une notion profondément contre-intuitive et paradoxale. Pour cette raison, à chaque fois que cette capacité d'autodestruction était découverte dans un contexte particulier, elle était considérée comme une forme d'exception dans le monde vivant, comme un prix très particulier payé à la complexité<sup>42</sup>. Pendant un siècle, ces phénomènes ne furent pas compris. Puis, à partir de 1950 et pendant une quarantaine d'années, la capacité de s'autodétruire fut considérée comme une propriété exclusive des cellules de l'embryon, avant que n'émergent, au début des années 1990, deux notions nouvelles : la capacité d'autodestruction persiste dans toutes nos cellules tout au long de notre existence ; et elle ne joue pas seulement un rôle dans le fonctionnement normal du corps, mais aussi dans le développement de nombreuses maladies.

À partir du début des années 1980, et pendant près de quinze ans, le dogme scientifique – le paradigme – a été que la capacité des cellules à s'autodétruire ne pouvait être apparue qu'il y a environ un milliard d'années, au moment où ont émergé les premiers animaux, composés de plusieurs cellules condamnées à vivre ensemble dans des corps<sup>43</sup>. L'autodestruction – la capacité des cellules à se « sacrifier » au profit de la collectivité du corps – a été considérée à la fois comme un prix payé par le vivant à l'émergence de cette complexité et comme une réponse apportée aux problèmes posés par cette complexité. C'est une vision naïve, mais fréquente de l'évolution du vivant, qui consiste à penser que la « solution » à un problème nouveau apparaît au moment même où surgit le problème. Au début des années 1990, il fut découvert que l'autodestruction cellulaire était à l'œuvre non seulement dans la sculpture des corps des animaux, mais aussi des plantes<sup>44</sup>. Et c'est la mort des cellules qui constituent une partie de leur tige qui provoque, à l'automne, la chute des feuilles. Ainsi, de manière inattendue, la métaphore choisie vingt ans plus tôt pour décrire le suicide cellulaire – l'apoptose – rejoignait la réalité : c'est l'apoptose des cellules végétales qui cause « la chute des feuilles des arbres en automne ». Mais, parce que les premières plantes étaient aussi apparues il y a environ un milliard d'années, cela ne changea rien à ce dogme qui évoquait implicitement les mythes anciens d'un « âge d'or originel » : au début, pendant les trois premiers milliards d'années de la vie, durant lesquelles le vivant s'était uniquement propagé sous la forme d'organismes unicellulaires, régnaient la simplicité et une immortalité potentielle. La mort ne pouvait survenir que de l'extérieur, sous forme d'accident ou de destruction. Puis apparut la complexité des corps. Et l'autodestruction fut le prix que payèrent les cellules en passant de la simplicité originelle à la complexité.

Pourtant, certaines observations faites dès les années 1950 et le début des années 1960 (au moment où les recherches sur la mort cellulaire au cours du développement embryonnaire des animaux venaient à peine de commencer) auraient pu suggérer que la potentialité du suicide cellulaire existait dans l'univers des organismes unicellulaires, notamment dans certains de ces organismes qui sont capables, dans des circonstances particulières, de s'assembler pour former des corps multicellulaires transitoires<sup>45</sup>. Mais cette interprétation n'a été faite ni par ceux qui étudiaient les organismes unicellulaires, et dont les centres d'intérêt étaient très éloignés du suicide cellulaire, ni par ceux qui étudiaient le suicide cellulaire, et dont les centres d'intérêt étaient très éloignés des organismes unicellulaires.

Cette vision découpait le buisson du vivant en deux univers radicalement distincts. Le premier, constitué par les organismes unicellulaires, dont chaque cellule semble former à elle seule un individu à part entière, et qui se propage depuis près de quatre milliards d'années, semblait un univers dont chaque membre portait en lui une promesse d'immortalité. Le

second, celui des organismes multicellulaires, qui se propage depuis environ un milliard d'années, portait en lui les mécanismes qui permettent à tout moment le déclenchement de l'autodestruction.

Je pensais que cette vision n'avait pas lieu d'être, pour plusieurs raisons, notamment parce qu'elle ne tenait pas compte du grand degré de complexité qui caractérise les sociétés composées d'organismes unicellulaires<sup>46</sup>. Au milieu des années 1990, j'apportai avec mon équipe des données expérimentales indiquant que cette vision correspondait à une illusion : des organismes eucaryotes strictement unicellulaires, apparus il y a environ deux milliards d'années, les ancêtres des cellules des animaux et des plantes, étaient capables de s'autodétruire en réponse à leurs interactions avec les autres cellules qui composent leur colonie<sup>47</sup>. Aujourd'hui, nous savons que la capacité de s'autodétruire sculpte la complexité d'innombrables formes de sociétés invisibles à l'œil nu que bâtissent les êtres vivants les plus simples : non seulement les organismes eucaryotes unicellulaires, mais aussi les bactéries qui règnent probablement sur la Terre depuis environ quatre milliards d'années. Les myxobactéries, par exemple, sont capables, lorsque leur environnement devient défavorable, de s'assembler rapidement pour construire des corps multicellulaires qui peuvent prendre la forme de tout petits arbres. Le « tronc » et les « branches » rigides sont constitués de cellules qui se sont autodétruites. Au sommet, les « feuilles » ou « fruits » sont constitués de cellules qui se sont transformées en spores – l'équivalent de graines – résistantes, capables de survivre longtemps sans se nourrir, à l'abri, et qui redonneront, lorsque l'environnement sera redevenu favorable, naissance à une nouvelle colonie. Ainsi, l'autodestruction d'une partie de la collectivité permet à ces cellules ancestrales de voyager à travers le temps, et d'échapper à la destruction inéluctable de l'ensemble de la colonie.

La capacité à s'autodétruire semble être profondément ancrée au cœur du vivant<sup>48</sup>. Et si cette capacité a été un prix payé par le vivant à l'émergence de la complexité, la complexité dont il s'agit est peut-être tout simplement celle qui caractérise, aujourd'hui, la vie même. Mais ses origines ont-elles un rapport avec l'« utilité », le « rôle » et la « fonction » « altruiste » qu'elle nous semble exercer aujourd'hui, que ce soit dans les colonies d'organismes eucaryotes unicellulaires, dans les colonies de myxobactéries, ou dans les cellules de notre corps ?

Il y a plus de dix ans, j'ai proposé deux scénarii pour expliquer l'émergence du pouvoir de s'autodétruire au cours de l'évolution du vivant<sup>49</sup>. Le premier scénario plonge dans les guerres ancestrales que se livrent les bactéries et leurs prédateurs depuis la nuit des temps. Et il suggère que les relations actuelles entre la plupart des espèces bactériennes et les parasites (virus et plasmides) qui les colonisent fournissent un exemple de la manière dont les combats entre ces parasites et leurs hôtes ont pu, à eux seuls, donner naissance aux premiers ancêtres des exécuteurs et des protecteurs impliqués aujourd'hui dans l'autodestruction.

La plupart des bactéries libèrent des toxines qui leur permettent de tuer des bactéries appartenant à d'autres espèces avec lesquelles elles sont en compétition pour l'exploitation des ressources énergétiques de l'environnement. Les bactéries qui secrètent ces toxines sont protégées par des antidotes qui demeurent à l'intérieur des cellules qui les fabriquent. Les gènes permettant la fabrication de ces toxines et de ces antidotes procurent un avantage aux bactéries qui les possèdent dans leurs luttes avec d'autres espèces bactériennes. Mais la plupart de ces gènes qui ont été identifiés n'appartiennent pas véritablement à la bactérie. Ils appartiennent à des parasites – des plasmides ou des virus – et le premier effet de ces modules n'est pas de donner un avantage aux bactéries, mais tout simplement de donner un avantage aux agents infectieux qui les colonisent. En effet, un plasmide peut s'implanter dans

l'ensemble d'une colonie sans avoir besoin d'infecter chaque cellule de la colonie : les bactéries infectées, qui libèrent la toxine, provoquent la mort des bactéries non infectées qui les entourent, et qui sont dépourvues d'antidote. Ce mécanisme assure aussi une forme d'irréversibilité à l'infection : si une bactérie « guérit » par hasard de l'infection (soit qu'elle ait par hasard détruit le plasmide, ou qu'elle n'en ait pas hérité lors de la division cellulaire), elle ne peut plus fabriquer ni la toxine, ni l'antidote, et elle est détruite par la toxine libérée par les bactéries voisines infectées.

Une toxine est l'équivalent d'un exécuteur ; et un antidote, l'équivalent d'un protecteur. Mais la différence entre ces modules toxine/antidote et les modules exécuteur/protecteur impliqués dans la mort cellulaire programmée est que les premiers participent à des phénomènes de « meurtre » cellulaire alors que les derniers participent à des phénomènes de « suicide » cellulaire ». Est-il possible d'imaginer que les premiers ancêtres des molécules et des gènes « altruistes » impliqués dans des phénomènes de « suicide cellulaire » aient pu être des molécules et des gènes « égoïstes » impliqués dans des phénomènes de « meurtre cellulaire » dans le cadre de rapports prédateur/proie ?

D'autres modules toxine/antidote – les modules de « dépendance » – présentent des similitudes encore plus intéressantes avec les modules exécuteur/protecteur impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire programmée. De nombreux plasmides possèdent ces modules génétiques de « dépendance », qui permettent la fabrication d'une toxine et d'un antidote qui demeurent tous deux à l'intérieur de la bactérie infectée et ne sont pas libérés. La toxine est d'une grande stabilité, mais l'antidote est rapidement dégradé, et ne peut durablement neutraliser la toxine que s'il est constamment re-fabriqué par la bactérie à partir des gènes du plasmide. La survie de la bactérie infectée est donc couplée en permanence à la synthèse continue de l'antidote, et donc à la présence continue du module génétique toxine/antidote du plasmide. Si une bactérie « guérit » en détruisant par hasard le plasmide, ou n'en hérite pas pendant la division cellulaire, cette bactérie « guérie » de l'infection cesse soudain de produire et la toxine et l'antidote. L'antidote synthétisé avant la « guérison » est rapidement dégradé, libérant la toxine stable, qui exécute alors, de l'intérieur, la bactérie « guérie ». Les modules de « dépendance » agissent comme une drogue, dont le « manque » provoque la mort<sup>50</sup>.

Ainsi, la bactérie infectée est devenue une collectivité, une société, dont la survie dépend désormais du maintien de la présence, en elle, d'un autre : le plasmide, qui seul permet à cette nouvelle société de réprimer son autodestruction. Nous avons l'habitude de considérer les symbioses comme des associations mutuellement bénéfiques, résultant de mises en commun d'avantages réciproques. Ici, nous voyons qu'une symbiose peut, plus simplement et plus radicalement, résulter d'une impossibilité, sous peine de mort, de rompre une union une fois qu'elle a été établie. Et c'est peut-être au cœur des combats « égoïstes » que se livrent depuis la nuit des temps des prédateurs (les plasmides) et leurs proies (les bactéries) que sont apparus, de manière paradoxale, les premiers ancêtres des « exécuteurs » et des « protecteurs » qui participent aujourd'hui dans l'ensemble du monde vivant aux phénomènes apparemment « altruistes » du « suicide cellulaire »<sup>51</sup>.

Certaines bactéries possèdent dans leur chromosome des modules génétiques de « dépendance » isolés, qui ne sont pas, ou plus, associés à un plasmide ou à un virus. Ce qui déclenche l'arrêt de la fabrication par la bactérie de la toxine et de l'antidote, et donc la mort provoquée de l'intérieur par la toxine soudain libérée de l'antidote, c'est une réponse de la bactérie à une modification défavorable de l'environnement, telle qu'une diminution en ressources énergétiques. Face à la famine à venir, le déclenchement d'une autodestruction

prématurée dans une partie de la colonie va favoriser la survie du reste de la colonie, qui disposera rapidement, comme ressource supplémentaire, des bactéries qui se seront autodétruites<sup>52</sup>. Ainsi, nous commençons à entrevoir comment de mêmes outils moléculaires – une toxine et un antidote – et les gènes qui permettent de les fabriquer ont pu progressivement participer à une série de transitions qui ont fait émerger, à partir de phénomènes « égoïstes » de « meurtre cellulaire », des phénomènes « altruistes » de « suicide cellulaire ».

Toute cellule – de la plus simple à la plus complexe – est un mélange d'êtres vivants d'origines diverses, un métissage, une cohabitation de différences, dont la pérennisation n'a probablement eu le plus souvent pour alternative que la mort. Les bactéries et leurs modules de dépendance d'origine plasmidique, les cellules eucaryotes et leurs mitochondries d'origine bactérienne (qui leur permettent de respirer et de produire de l'énergie), en représentent quelques exemples spectaculaires. Et j'ai proposé, au milieu des années 1990, que c'est peut-être au rythme de ces combats et de ces symbioses – de ces épisodes souvent irréversibles de fusion des altérités en de nouvelles identités – que se sont propagés et diversifiés au cours de l'évolution du vivant les enchevêtrements successifs des exécuteurs et des protecteurs qui aujourd'hui déterminent la vie et la mort de nos cellules<sup>53</sup>.

Mais je pense que l'origine du pouvoir de s'autodétruire est probablement encore plus ancienne, et que les toxines et les antidotes des modules de dépendance des plasmides ne représentent que des variations extrêmes sur un thème ancestral, qui a débuté avec la naissance même du vivant. Au milieu des années 1990, j'ai aussi proposé l'idée (l'hypothèse du « péché originel ») selon laquelle le pouvoir de s'autodétruire pourrait avoir été, dès le début, une conséquence inéluctable du pouvoir d'auto-organisation qui caractérise la vie<sup>54</sup>. Vivre, se construire et se reproduire, c'est utiliser en permanence des outils moléculaires qui risquent à tout moment de provoquer la mort tout en étant capables de réprimer l'effet de ces outils. Et les outils qui participent à la vie possédaient peut-être, depuis l'origine, le pouvoir de provoquer l'autodestruction.

Qu'en est-il aujourd'hui ? Les « exécuteurs » et les « protecteurs » qui contrôlent la vie et la mort de nos cellules pourraient-ils avoir été tout simplement recrutés parmi les innombrables acteurs impliqués dans la production et la consommation d'énergie, la différenciation et la multiplication cellulaires ? Cette hypothèse faisait un certain nombre de prédictions testables<sup>55</sup>. En particulier, elle postulait qu'il devrait exister, dans chaque espèce vivante, plusieurs exécuteurs potentiels de l'autodestruction cellulaire. Et qu'il ne devrait pas exister d'exécuteur du suicide cellulaire qui n'ait aussi, par ailleurs, durant la vie de chaque cellule, un rôle important dans des activités essentielles à sa survie. Depuis quelques années, cette hypothèse est confortée par des données expérimentales : l'activation de la plupart – voire la totalité – des « exécuteurs » connus de l'autodestruction ne conduit pas nécessairement à la mort de la cellule, mais peut au contraire jouer un rôle important dans sa survie en permettant la différenciation ou la multiplication cellulaires, la production et la consommation d'énergie<sup>56</sup> – y compris lorsque la cellule consomme ses propres constituants, ce que l'on appelle l'« autophagie »<sup>57</sup>.

Je pense que les acteurs qui participent à l'autodestruction ont chacun, comme Janus, le dieu romain des portes, un double visage, participant, selon les circonstances, à des interactions moléculaires essentielles à la vie de la cellule, et à d'autres qui au contraire provoquent la mort.



« Nous n’aurons de cesse d’explorer » a écrit T. S. Eliot, « Et la fin de toutes nos explorations/ Sera de revenir à l’endroit d’où nous sommes partis/ Et de connaître le lieu pour la première fois<sup>58</sup> ». De manière paradoxale, après près de quarante ans de quête d’un « programme » génétique spécifique dont la seule fonction possible serait la mort, il se pourrait que l’idée même d’un tel « programme de mort » et de tels « gènes de mort » corresponde tout simplement à une illusion<sup>59</sup>. Et ce que nous commençons à entrevoir, ce sont les contours d’une nouvelle complexité, fondée sur l’intrication et l’interchangeabilité, au cours de la longue histoire de l’évolution du vivant, et au cœur de chacune de nos cellules, des mécanismes moléculaires qui contrôlent la vie et la mort. Ces notions n’ont pas qu’un intérêt d’ordre théorique : elles ont aussi des implications potentiellement importantes dans les domaines de la compréhension des maladies et du développement de stratégies thérapeutiques.

### « La force qui rénove le monde »

Ces relations anciennes que nos cellules entretiennent avec la mort sont-elles aussi à l’œuvre dans la sculpture de notre longévité ? Le vieillissement, cette ultime frontière entre la santé et la maladie, est-il uniquement dû à une usure inévitable – comme celle d’une falaise ou d’une machine – et à une accumulation progressive d’erreurs au cours du temps ? Ou notre mort, comme la mort des cellules qui nous composent, pourrait-elle pour partie procéder d’une forme d’autodestruction ?

Depuis une quinzaine d’années, les frontières apparemment infranchissables de la longévité « naturelle » maximale ont commencé à révéler, dans certaines espèces animales, leur extraordinaire degré de plasticité. De manière remarquable, l’augmentation de la longévité, causée aussi bien par des modifications d’un seul gène que par des modifications d’une seule composante de l’environnement extérieur, ne se traduit pas par une augmentation de la durée de la vieillesse, mais par une prolongation de la durée de la jeunesse et de la fécondité. Les frontières de la longévité semblent avoir été sculptées de manière contingente par les confrontations successives, de génération en génération, entre les individus et leur environnement. Elles apparaissent comme des points d’équilibre, des formes de compromis entre des conflits que se livrent, à l’intérieur même des corps, des phénomènes « protecteurs » qui favorisent la pérennité des individus, et des phénomènes « exécuteurs » qui abrègent leur durée de vie, mais favorisent leur développement et leur capacité à engendrer une descendance<sup>60</sup>.

« Le temps est un tigre qui me déchire », disait Jorge Luis Borges, « mais je suis le tigre<sup>61</sup>. » Et nous voyons réapparaître, dans le contexte des mécanismes qui contrôlent le vieillissement des individus, cette notion de multifonctionnalité, de pléiotropie des exécuteurs de la mort que je viens d’évoquer dans le contexte des mécanismes qui contrôlent l’autodestruction cellulaire.

Mais qu’en est-il de l’origine même du vieillissement ? Pendant longtemps, le vieillissement – que ce soit au niveau des corps ou des cellules qui les composent – a été considéré comme un prix payé par le vivant, il y a environ un milliard d’années, à l’émergence de la complexité – l’apparition des premiers corps multicellulaires des animaux et des plantes. C’est August Weismann qui, à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, a proposé cette idée : le vieillissement serait dû à la séparation des cellules, dans les corps des animaux et des plantes, en cellules « somatiques » qui partagent le destin du corps, vieillissant et disparaissant avec eux, et en cellules



« germinales » potentiellement « immortelles », les spermatozoïdes et les ovules, qui permettent la construction d'un nouvel individu. Pour A. Weismann, « les organismes unicellulaires », qui se reproduisent « en se divisant en deux moitiés identiques... dont aucune ne peut être considérée comme plus jeune ou plus âgée que l'autre », peuvent être considérés comme potentiellement immortels, éternellement jeunes et féconds : « si un heureux hasard les protège d'une mort violente, ils continuent toujours à vivre... ».

Cette vision, qui a profondément influencé la biologie pendant près d'un siècle, évoque, là encore, les mythes anciens d'un « âge d'or originel » au cœur du vivant : au début, pendant les trois premiers milliards d'années de la vie, durant lesquels le vivant s'était uniquement propagé sous la forme d'organismes unicellulaires, régnait la promesse d'immortalité, d'éternelle jeunesse et d'éternelle fécondité. Puis apparut la complexité des corps. Alors le vieillissement obligatoire et la mort inéluctable furent le prix que payèrent les cellules en passant de la simplicité originelle à la complexité.

Mais cette vision, si longtemps considérée comme une évidence, correspond en fait à une illusion. Nous savons aujourd'hui qu'une forme obligatoire de vieillissement est à l'œuvre dans des organismes unicellulaires ancestraux – les levures, et au moins deux espèces bactériennes. Et l'origine du vieillissement cellulaire est peut-être aussi ancienne que celle de l'autodestruction cellulaire. Dans certaines espèces de levures, où la cellule-mère est aisément distinguable par sa taille de la cellule-fille en train de naître, chaque cellule donne naissance à un nombre limité de cellules-filles, puis vieillit, devient stérile, et disparaît. Ainsi, la capacité potentiellement illimitée d'une colonie de levures à se reproduire ne tient pas à une éternelle jeunesse de chacune des cellules qui la composent, mais aux enfantements successifs de cellules éphémères<sup>62</sup>. Et chaque cellule de levure naît, croît, enfante, vieillit et meurt, comme un animal, comme une plante.

À mesure que chaque cellule donne naissance à une cellule nouvelle, elle ne répartit pas de manière égale et symétrique la moitié de ses constituants dans la cellule-fille : en particulier, elle retient en elle-même certains constituants, des équivalents d'« exécuteurs », dont l'accumulation progressive provoque le déclenchement de son vieillissement, de sa stérilité puis de sa mort. Et, dans un tel contexte, les notions de vieillissement cellulaire et d'autodestruction cellulaire semblent se rejoindre<sup>63</sup>.

Les cellules-mères se sacrifient-elles, de manière « altruiste », au profit de la survie de leurs cellules-filles ? Ou les cellules-filles forcent-elles, de manière égoïste, leurs cellules-mères à garder en elles les molécules qui précipitent leur fin ? Cette question, sous la forme où elle est posée, n'a pas vraiment de sens, et il faut éviter de céder à la tentation d'adopter des termes et des concepts anthropomorphiques, ou propres à décrire des comportements d'animaux conscients, tels qu'« altruisme » ou « égoïsme », où affleurent des notions de projet et d'intentionnalité.

L'important est de réaliser que la disparition prématurée d'une des deux cellules, la cellule-mère, est probablement l'un des mécanismes fondamentaux de rupture de symétrie – de brisure de symétrie – qui a permis un jour par hasard, et continue à permettre, l'émergence de ce phénomène moléculaire paradoxal et encore mystérieux que nous appelons la jeunesse<sup>64</sup>. Ainsi chaque cellule-fille qui naît toujours plus vieille que sa mère, au long d'une généalogie de plusieurs centaines de millions ou de plusieurs milliards d'années, débute son existence avec la même espérance de vie et la même fécondité que chacun de ses ancêtres, disparu depuis longtemps.

« Bichat disait autrefois : “la vie est l’ensemble des fonctions qui résistent à la mort”, aujourd’hui », écrivait Henri Atlan de manière prémonitoire il y a trente-cinq ans, « on aurait plutôt tendance à dire que la vie est l’ensemble des fonctions capables d’utiliser la mort<sup>65</sup>. » Le vieillissement progressif d’une cellule, à mesure qu’elle enfante des cellules un temps plus jeunes et plus fécondes ; l’autodestruction brutale d’une partie des cellules aboutissant à la survie du reste de la collectivité ; le vieillissement d’un corps capable d’engendrer des corps nouveaux, un temps plus jeunes et plus féconds, toutes ces fins de monde donnant naissance à des mondes nouveaux avant de disparaître, ressemblent à autant de variations sur un même thème.

« Rien/ est la force qui rénove le monde » disait Emily Dickinson<sup>66</sup>.

Pouvons-nous essayer de comprendre le comportement de nos cellules et de nos corps, et tenter de les modifier, si nous ne réalisons pas que ce qui nous fait vieillir et disparaître est peut-être ce qui, en d’autres, avant nous, nous a permis de naître ?

## Par-delà le vitalisme

Si nous voulons pouvoir encore progresser dans notre compréhension du vivant, il nous faudra probablement faire l’effort de nous défaire des dernières notions de vitalisme qui transparaissent encore aujourd’hui, de manière implicite et confuse, dans la vision habituelle de la théorie darwinienne de l’évolution, et plus généralement dans la biologie.

Il nous faudra abandonner les notions d’« altruisme » et d’« égoïsme », de « besoin » et d’« intérêt », de « succès » et d’« échec », quand elles font référence à des molécules, à des gènes ou à des cellules ; et remplacer la notion ambiguë de « nécessité » (« nécessaire » à qui ou à quoi ?) par celle de contraintes...

Pour mieux percevoir ce qui persiste de l’ancienne vision vitaliste dans nos représentations du vivant, il peut être intéressant d’imaginer l’effet que produirait l’utilisation des mêmes termes et des mêmes notions pour rendre compte, par exemple, de la course des planètes à travers le ciel. Le fait que la Terre tourne depuis longtemps autour du soleil ne nous conduit plus, aujourd’hui, à imaginer que la Terre exprime un « besoin » ou un « intérêt » à tourner, ni qu’il s’agit là de son « but », ou que cette trajectoire constitue pour notre planète, ou pour le soleil, un « succès » évolutif. Pourquoi nous faut-il alors être confusément persuadés que le voyage d’une bactérie – à laquelle nous ne prêtons aucune conscience ni intention – vers un environnement favorable traduit l’« intérêt », le « besoin » qu’elle a d’éviter de disparaître ? Nous n’imaginons pas qu’une étoile ait « intérêt » à ne pas disparaître, ni que sa disparition s’apparente, pour elle-même ou pour l’univers, à un « échec ».

Pourtant, persiste toujours en biologie, de manière implicite, la notion d’intentionnalité, même quand il s’agit de molécules – de la notion d’« *horror autotoxicus* » de Paul Ehrlich à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, à la notion de « *gène égoïste* » de Richard Dawkins<sup>67</sup> à la fin du XX<sup>e</sup> siècle. Un des pièges récurrents du réductionnisme est la tentation de prêter aux éléments qui composent un ensemble des propriétés qui n’émergent qu’au niveau de l’ensemble lui-même. Dans un univers vivant dont nous pensons qu’il a évolué en dehors de tout projet, de toute intentionnalité et de toute finalité, la mort, qu’elle surgisse de l’extérieur sous la forme d’une destruction ou qu’elle surgisse de l’intérieur sous la forme d’une autodestruction, ne peut être considérée (sauf par des êtres conscients) ni comme un « échec » ni comme un

« succès » : elle est, plus simplement, le nom que nous pouvons donner aux innombrables phénomènes de déconstruction qu'a subi, depuis l'origine, ce que nous appelons la vie.

Il y a près de cent cinquante ans, Charles Darwin concluait *L'origine des espèces* par ces mots : « Ainsi, des guerres de la nature, de la famine et de la mort, ont directement résulté les réalisations les plus extraordinaires que nous puissions concevoir, c'est-à-dire l'émergence des animaux supérieurs. Il y a de la grandeur dans cette vision de la vie...<sup>68</sup> ».

Il y a probablement aussi une certaine « grandeur » dans l'idée que l'émergence et l'évolution d'une forme contrôlée de déconstruction, inscrite au cœur même du vivant, a pu paradoxalement contribuer à sa capacité à résister, dans un combat perdu d'avance, à l'usure et aux agressions permanentes de l'environnement. Et il nous faut essayer d'appréhender jusqu'à quel point une forme aveugle, contingente et de plus en plus complexe de jeu avec la mort – avec sa propre fin – a pu être un déterminant essentiel de l'extraordinaire voyage qu'a accompli à ce jour le vivant à travers le temps, et de sa merveilleuse capacité à donner naissance à la jeunesse, à la nouveauté, et à la diversité.

## Du vivant à l'humain

Il y a une dernière question que je voudrais aborder. Elle s'éloigne du domaine de la biologie. Elle aborde d'autres rives. Elle est appel à un dialogue. Dans le cadre de cette « recherche ouverte » disait Maurice Blanchot « où trouver, c'est montrer des traces et non inventer des preuves<sup>69</sup> ».

Les relations d'interdépendance que nous avons découvertes au cœur des sociétés cellulaires se poursuivent-elles, sous d'autres formes, et à d'autres niveaux au sein des communautés que constituent les individus ? L'exploration des sociétés cellulaires suggère qu'une forme de fragilité, de précarité et de dépendance extrêmes peut favoriser les capacités d'adaptation et la pérennité d'une partie de la collectivité aux dépens d'une autre. Est-ce que la précarité – et le sentiment de précarité – la dépendance – et le sentiment de dépendance – ont aussi pu jouer un rôle dans la structuration de nos cultures et de nos sociétés ? Est-ce que la dépendance et la précarité sont de simples conséquences de la complexité croissante de nos sociétés, ou se pourrait-il que des formes extrêmes de dépendance et de précarité aient été partie intégrante de la construction de ce que nous appelons le « progrès » ? Pourrait-il s'agir là d'une « loi naturelle » d'émergence de la complexité, de portée générale, que nous révélerait l'évolution du vivant ? Et si tel était le cas, devrions-nous la prendre en compte, la favoriser, ou au contraire la combattre<sup>70</sup> ?

Bâtie en dehors de tout projet sur la variation aléatoire et la diversité, faite de déconstructions et de reconstructions incessantes, tissant la trame de la continuité à partir d'innombrables discontinuités, et fondée sur des modalités d'interdépendance, de sursis et de précarité qui se traduisent en termes de vie et de mort, l'évolution du vivant depuis près de quatre milliards d'années constitue un extraordinaire modèle d'émergence de la complexité. Mais ce modèle nous dévoile aussi le prix de sa splendide efficacité : une indifférence aveugle et absolue au devenir, à la liberté et à la souffrance de chacune des entités qui composent l'univers vivant. C'est dans la tentation de prendre exemple, dans la recherche fascinée d'une forme de « loi naturelle » propre à fonder ou à justifier le fonctionnement de nos sociétés que sont nées, et naissent encore, les pièges et les dangers de la sociobiologie<sup>71</sup>. La fin du XIX<sup>e</sup> siècle et la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle ont révélé les dérives du « darwinisme social » – les tentatives

d'applications sociales et politiques, à la fois scientifiquement aberrantes et moralement indignes, des « lois naturelles » que révélait la théorie darwinienne de l'évolution du vivant et de la sélection naturelle<sup>72</sup>.

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, trente-quatre ans après la parution de *L'origine des espèces*, Thomas Henry Huxley, qui fut l'un des plus brillants et des plus ardents défenseurs de Darwin, proposa dans une conférence prémonitoire intitulée « Évolution et éthique » une vision radicale de la manière dont l'humanité devrait utiliser les connaissances des lois de la nature dans l'élaboration de ses valeurs morales. « Il nous faut réaliser une fois pour toutes », disait-il, « que le progrès éthique d'une société dépend non pas de sa capacité à imiter les lois cosmiques, encore moins à les fuir, mais de sa capacité à les combattre<sup>73</sup>. »

Je pense qu'il ne s'agit pas tant de combattre que d'essayer de comprendre, de s'interroger, de questionner. « Penser le sens de la mort », disait Emmanuel Levinas, « non pour la rendre inoffensive, ni la justifier, ni promettre la vie éternelle, mais montrer le sens qu'elle confère à l'aventure humaine<sup>74</sup> ».

Plonger dans le récit tumultueux de nos origines, non pour nous y enfermer, nous appauvrir, et nous dessécher mais pour essayer de ressentir à quel point nous sommes faits d'absence. De la présence de l'absence. De l'empreinte, en nous, de ce qui a disparu, de ceux qui ont disparu. Laisser remonter à notre conscience « l'avenir de cette mémoire », cette absence, cette ombre, cet oubli... Et réaliser à quel point ils sont constitutifs de cette expérience étrange, obscure et merveilleuse qu'évoque Jorge Semprun dans *L'écriture ou la vie* – « cette expérience de la vie que la vie fait d'elle-même, de soi-même en train de vivre ». De nous-même en train de vivre. Et de tenter, chaque jour, de reconstruire notre commune humanité. Dans le respect de l'extraordinaire vulnérabilité de ceux qui nous ont fait naître, de ceux qui nous entourent, et de ceux qui nous survivront.

#### Notes

<sup>1</sup> Charles DARWIN, *L'origine des espèces*, Paris, Flammarion, [1859] 1992.

<sup>2</sup> Xavier BICHAT, *Recherches physiologiques sur la vie et la mort*, Paris, Flammarion, [1799] 1994.

<sup>3</sup> Vladimir JANKELEVITCH, *La mort*, Paris, Flammarion, 1977.

<sup>4</sup> Charles DARWIN, *The variation of animals and plants under domestication*, Londres, John Murray, 1868.

<sup>5</sup> Jean Claude AMEISEN, *La sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Paris, Le Seuil [1999] 2007.

<sup>6</sup> J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*

<sup>7</sup> Peter G. H. CLARKE et S. CLARKE, « 19th century research on naturally occurring cell death and related phenomena », *Anat. Embryol.*, 193, 1996, p. 81-99.

<sup>8</sup> Thomas KUHN, *La structure des révolutions scientifiques*, Paris, Flammarion, [1962] 1983.

<sup>9</sup> Alan LIGHTMAN et Owen GINGERICH, « When do anomalies begin ? », *Science*, 255, 1991, p. 690-695.

<sup>10</sup> *Ibid.*

- [11](#) A. GLUCKSMAN, « Cell death in normal vertebrate ontogeny », *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 26, 1951, p. 59-86.
- [12](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*
- [13](#) Thomas S. ELIOT, *Four Quartets*, New York, Harcourt, Brace and C., 1943.
- [14](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*
- [15](#) John G. FLANAGAN, « Neurobiology : life on the road », *Nature*, 401, 1999, p. 747-748.
- [16](#) Matthijs VERHAGE *et al.*, « Synaptic assembly of the brain in the absence of neurotransmitter secretion », *Science*, 287, 2000, p. 864-869.
- [17](#) Jean Claude AMEISEN, « Entre gènes et environnements », *Pour la science*, 350, 2006, p. 88-94.
- [18](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*
- [19](#) Martin C. RAFF, « Social controls on cell survival and cell death », *Nature*, 356, 1992, p. 397-400.
- [20](#) Richard A. LOCKSHIN et Zahra ZAKERI, « Timeline. Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory », *Nature Rev. Mol. Cell. Biol.*, 2, 2001, p. 545-550.
- [21](#) Jean Claude AMEISEN, « Looking for death at the core of life in the light of evolution », *Cell Death Differ.*, 11, 2004, p. 4-10.
- [22](#) H. Robert HORVITZ, « Genetic control of programmed cell death in the nematode *Caenorhabditis elegans* », *Canc. Res.*, 59-7, 1999, p. 1701-1706 ; R. LOCKSHIN et Z. ZAKERI, « Timeline... », *art. cit.*
- [23](#) J. C. AMEISEN, « Looking for death... », *art. cit.*
- [24](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*
- [25](#) Jean Claude AMEISEN et André CAPRON, « Cell dysfunction and depletion in AIDS: the programmed cell death hypothesis », *Immunol. Today*, 12, 1991, p. 102-105 ; JEAN CLAUDE AMEISEN, « Programmed cell death and AIDS: from hypothesis to experiment », *Immunol. Today*, 13, 1992, p. 388-391.
- [26](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*
- [27](#) *Ibid.*
- [28](#) Patrick MEHLEN et Alain PUISIEUX, « Metastasis: a question of life or death », *Nature Rev. Cancer*, 6, 2006, p. 449-458.
- [29](#) Jean Claude AMEISEN, Jérôme ESTAQUIER et Thierry IDZIOREK, « From AIDS to parasite infection: pathogen-mediated subversion of programmed cell death as a mechanism for immune dysregulation », *Immunological Reviews*, 142, 1994, p. 9-51 ; Jean Claude AMEISEN, « Apoptosis subversion: HIV-Nef provides both armor and sword », *Nature Medicine*, 7, 2001, p. 1181-1182.
- [30](#) Jean Claude AMEISEN, « On the origin, evolution, and nature of programmed cell death: a timeline of four billion years », *Cell Death Differ.*, 9, 2002, p. 367-393.

- [31](#) Leigh van VALEN, « A new evolutionary law », *Evol. Theory*, 1, 1973, p. 1-30.
- [32](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*
- [33](#) Maurice BLANCHOT, *Le livre à venir*, Paris, Gallimard, 1959.
- [34](#) Richard LEWONTIN, *La triple hélice*, Paris, Editions du Seuil, [2000] 2003.
- [35](#) Henri ATLAN, *Entre le cristal et la fumée. Essai sur l'organisation du vivant*, Paris, Editions du Seuil, 1979.
- [36](#) Jean Claude AMEISEN, « Programmed cell death (apoptosis) and cell survival regulation: relevance to AIDS and cancer », *AIDS*, 8, 1994, p. 1197-1213.
- [37](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*
- [38](#) *Ibid.*
- [39](#) John F. R. KERR *et al.*, « Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics », *Br. J. Cancer*, 26, 1972, p. 239-257.
- [40](#) Theodosius DOBZHANSKY, « Nothing in biology makes sense except in the light of evolution », *The American Biology Teacher*, 35, 1973, p. 125-129.
- [41](#) Edgar MORIN, *L'Homme et la mort*, Paris, Editions du Seuil, 1970.
- [42](#) J. C. AMEISEN, « On the origin, evolution and nature of programmed cell death... » art. cit.
- [43](#) Samuil R. UMANSKY, « The genetic program of cell death: hypothesis and some applications », *J. Theoret. Biol.*, 97, 1982, p. 591-602 ; David L. VAUX, Georg HAEKER *et* Andreas STRASSER, « An evolutionary perspective on apoptosis », *Cell*, 76, 1994, p. 777-779 ; G. A. EVAN, « Old cells never die, they just apoptose », *Trends in Cell Biol.*, 4, 1994, p. 191-192.
- [44](#) Jean T. GREENBERG, « Programmed cell death : a way of life for plants », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 1996, p. 12094-12097.
- [45](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*
- [46](#) *Ibid.*
- [47](#) Jean Claude AMEISEN *et al.*, « Apoptosis in a unicellular eukaryote (*Trypanosoma cruzi*): implications for the evolutionary origin and role of programmed cell death in the control of cell proliferation, differentiation and survival », *Cell Death Differ.*, 2, 1995, p. 285-300.
- [48](#) Jean Claude AMEISEN, « The origin of programmed cell death », *Science*, 272, 1996, p. 1278-1279 ; Pierre GOLSTEIN, « Cell death in us and others », *Science*, 281, 1998, p. 1283.
- [49](#) J. C. AMEISEN, « The origin of programmed cell death », art. cit. ; J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*
- [50](#) Michael B. YARMOLINSKY, « Programmed cell death in bacterial populations », *Science*, 267, 1995, p. 836-837.



[51](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*

[52](#) Einat AIZENMAN *et al.*, « An *Escherichia coli* chromosomal 'addiction module' regulated by 3',5'-bispyrophosphate: a model for programmed bacterial cell death », *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 1996, p. 6059-6063 ; FINBARR HAYES, « Toxins-Antitoxins: plasmid maintenance, programmed cell death, and cell cycle arrest », *Science*, 301, 2003, p. 1496-1499.

[53](#) J. C. AMEISEN, « The origin of programmed cell death », *art. cit.*

[54](#) *Ibid.*

[55](#) *Ibid.* ; Jean Claude AMEISEN, « The evolutionary origin of programmed cell death in single celled organisms: a new view of executioners, mitochondria, host-pathogen interactions, and the role of cell death in the process of natural selection », in R. LOCKSHIN, Z. ZAKERI et J. TILLY (dir.), *When cells die*, New York, Wiley/Liss, Inc., 1998, p. 3-56.

[56](#) J. C. AMEISEN, « Looking for death at the core of life... », *art. cit.* ; JEAN CLAUDE AMEISEN, « Programme de mort ou programme de vie ? À la recherche des origines de la mort cellulaire programmée au cours de l'évolution du vivant », *J. Soc. Biol.* 199-3, 2005, p. 175-89.

[57](#) Daniel J. KLIONSKY, « Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade », *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 8, 2007, p. 931-937.

[58](#) T. S. ELIOT, *Four Quartets*, *op. cit.*

[59](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*

[60](#) Jean Claude AMEISEN, « La longévité a-t-elle une limite ? », *Pour la Science*, 355, 2007, p. 20-23.

[61](#) Jorge Luis BORGES, *Otras inquisiciones, 1937-1952*, Buenos Aires, Editorial Sur, 1952.

[62](#) S. Michal JAZWINSKI, « Longevity, genes, and ageing », *Science*, 273, 1996, p. 54-59.

[63](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*

[64](#) Rupert SHELDRAKE, « The ageing, growth and death of cells », *Nature*, 250, 1974, p. 381-385.

[65](#) Henri ATLAN, *L'organisation biologique et la théorie de l'information*, Paris, Hermann, 1972.

[66](#) Emily DICKINSON, *Complete poems of Emily Dickinson*, éd. par T. H. Johnson, Boston, Back Bay Books/Little, Brown and Co., 1997.

[67](#) Richard DAWKINS, *Le gène égoïste*, Paris, Armand Colin, [1976] 1990.

[68](#) C. DARWIN, *L'origine des espèces*, *op. cit.*

[69](#) M. BLANCHOT, *Le livre à venir*, *op. cit.*

[70](#) J. C. AMEISEN, *La sculpture du vivant...*, *op. cit.*

[71](#) Stephen Jay GOULD, *La structure de la théorie de l'évolution*, Paris, Gallimard, [2002] 2006.

[72](#) Stephen Jay GOULD, *La Mal-Mesure de l'homme*, Paris, Ramsay, [1981] 1983 ; S. J. GOULD, *La structure ...*, *op. cit.*

[73](#) Thomas Henry HUXLEY, « Evolution and Ethics », *The Romanes lectures, collected essays IX*, 1893 : <http://aleph0.clarku.edu/huxley/CE9/index.html>.

[74](#) Emmanuel LEVINAS, *La mort et le temps*, Paris, Éditions de l'Herne, 1991.

\* Cette conférence est également publiée dans : *Annales. Histoire, Sciences sociales*, 2007, 62 (6), p. 1253-1283.

Pour citer cette conférence

Jean Claude Ameisen, « « Nous vivons dans l'oubli de nos métamorphoses » », , 2007, [en ligne], mis en ligne le 04 décembre 2007. URL : <http://cmb.ehess.fr/233>. Consulté le 15 décembre 2015.